

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2201

聯絡人：顏嘉琪

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 03 月 07 日

發文字號：字第 11203006 號

速別：普通件

附件：仿單變更處/新版仿單/衛生福利部核准公文

主旨：本公司經銷藥品：Levophed Injection (力復菲德注射劑，衛署藥輸字第 025322 號)-
仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司為輝瑞大藥廠股份有限公司之經銷商。
- 二、經銷藥品：Levophed Injection (力復菲德注射劑，衛署藥輸字第 025322 號)，自批號 47250CD/47255CD 起仿單內容更新，變更內容詳見附件標示處(新仿單版本為 USPI 202010-2)。
- 三、此次變更係依衛生福利部核准發文字號：衛授食字第 1106030471 號，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺



久裕企業股份有限公司
負責人：傅 輝 東

力復非德注射劑
Levophed Injection
(norepinephrine Bitartrate Injection, USP)

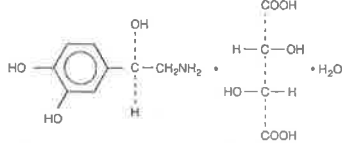
衛署藥輸字第 025322 號

本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Norepinephrine (也稱作 Isartrenol/Levartrenol 或 1-norepinephrine) 是一種擬交感神經作用藥，與腎上腺素不同之處在於氮原子上缺少一個甲基。Levophed 化學式為 (+)-α-(aminomethyl)-3,4-dihydroxy benzyl alcohol tartrate (1:1 鹽)，含一個結晶水(分子重 337.3 g/mol)，化學構造如下：



Levophed 是酸性酒石酸鹽之滅菌水溶液，稀釋後由靜脈輸注。Norepinephrine 略溶於水，僅微溶於酒精及乙醚，而可溶於酸性溶液中。每 mL 注射液含 1 mg 的 norepinephrine base (相當於無水狀態下 1.89 mg 的 norepinephrine bitartrate)。

1.2 賦形劑

維持等張性的氯化鈉，不超過 2mg 的 sodium metabisulfite 當抗氧化劑 pH 值為 3.0-4.5，小瓶內填充氮氣。

1.3 劑型

LEVOPHED (norepinephrine bitartrate) 注射劑，USP，每 1 mL 含有相當於 1 mg base 之 Norepinephrine (4 mg/4 mL)。

1.4 藥品外觀

無色或幾乎無色液體，暴露於空氣和光線下可能會逐漸變黑。

2. 適應症

急性低血壓，心跳停止。

說明：急性低血壓狀態應迅速給予頭腦切斷術、交感神經攔斷術、脊髓灰質炎、脊髓麻醉、心肌梗塞、敗血症、輸血及藥物反應、心跳停止及嚴重低血壓時當作輔助治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

【急性低血壓之治療】

使用任何血壓升高劑前應儘可能將血液容量補充正常，在緊急情況下，必需維持主動脈內血壓以防止腦動脈或冠狀動脈缺血。Levophed 可以在補充血液容量前或同時使

用。

稀釋液：

Levophed 溶液應加在 5% 葡萄糖水溶液或 5% 葡萄糖生理食鹽水溶液中使用，葡萄糖可以防止藥物因氧化而降低藥效，所以不建議直接使用生理食鹽水溶液。如果以全血或血漿增加血液容積。則藥物應分開給予(例如，使用 Y 型管及尾閥的瓶子)。

劑量：

維持血壓所需之劑量因人不同有很大差異，所有病例中 Levophed 之劑量視病人反應而定。偶有病人血壓一直下降者，可加大劑量，甚至每日劑量可高至 0.8 mg Norepinephrine base (即 17 小瓶)，但需隨時注意補充減少之血容量，通常利用中央靜脈壓監視器(Central Venous Pressure Monitoring)有助於測定及治療此情況。

輸注液：

藥品稀釋程度依臨床血液容積之需要而定，如需大量液體(葡萄糖)，以致每單位時間內血壓升高劑輸入過多，則每 mL 濃度必需低於 4mcg，另一方面，若不適台給予大量液體，則每 mL 濃度要大於 4mcg。

治療時間：

連續輸注直至不需治療即能維持適當血壓及組織灌注為主。Levophed 必需慢慢減量，避免突然停藥，根據輕重某些急性心肌梗塞的血管發病病例，有時需連續治療六天。

【心跳停止之輔助治療】

當以其他方法獲得有效心跳及換氣後，心臟復甦時經常由靜脈輸注 Levophed 以恢復並維持正常血壓(Levophed 能強力的非交感神經興奮劑，一旦心跳恢復，會增加心臟收縮力功效)。

平均劑量：

為維持治療心跳停止期間正常血壓，Levophed 的用法與治療急性低血壓時相同。

3.2 調製方式

Norepinephrine Bitartrate 注射液是一種強效性的瀉藥藥物，輸注前先用含葡萄糖溶液稀釋，Norepinephrine Bitartrate 應注對於大靜脈。

注射用藥使用前必須目測有無微粒物質或變色情形。當溶液變成粉紅色、淺棕色或有沉澱時不可使用。避免與含鐵鹽類、鹼性物質或氧化劑接觸。

平均劑量：

每小瓶 (4 mg/4 mL) 之 Levophed 溶液加入 1000 mL 5% 葡萄糖溶液中，每 1ml 稀釋液含 4mcg Norepinephrine base，靜脈注射此溶液，利用塑膠靜脈注射管，選擇適當之針頭插入靜脈並以膠布固定，儘量避免用 in-situ 導管技術，因會促使血液凝積。使用 IV drip chamber 或其他測速器測定每分鐘的流速，開始時每分鐘 2-3 mL (8-12 mcg Norepinephrine base) 觀察病人反應後，調整流速維持低的正常血壓(通常收縮壓為 80-100mm Hg) 以保持重要器官的血循環。過去有高血脂的病史病人，血壓不應超過以前的收縮壓以下 40mm Hg，平均維持劑量是每分鐘 0.5-1ml (2-4mcg Norepinephrine base)。

4. 禁忌

無。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

組織缺血

Levophed 給予因低血容而導致低血壓的病人時，可能會造成嚴重的皮膚與內臟血管收縮、腎血流減少及尿排出量減少、組織缺氧、乳酸中毒，以及儘管血管「正常」但全身性血流減少，使用 Levophed 前應先處理低血容，避免對陽萎或反流性腎性病的病人使用 Levophed，因這可能會增加缺血及擴大缺血區域。

曾有患阻塞性或栓性血管病，或接受長時間或高劑量藥物輸注的病人發生四肢壞疽。應密切留意影響病人的四肢皮膚變化。

Levophed 外滲(extravasation)可能會造成周圍組織的壞死和脫落，為降低外滲風險，應輸注於大靜脈，頻繁檢查注射部位之血流是否流暢，並監測是否有外滲的徵象。

外滲的緊急治療

為避免外滲部位脫落及壞死。對病人病人，應盡快用精細皮下針頭的注射筒注入含 phenolamine mesylate 5-10 mg 之 0.9% 氯化鈉溶液 10 至 15 mL 注射，浸潤缺血區域。

若在 12 小時內將其浸潤，Phenolamine 的交感神經阻斷作用，很快會有明顯的局部充血現象。

突然停藥後的低血壓

突然停止輸注藥物可能會導致明顯的低血壓。停藥時應慢慢減少 Levophed 輸注速率，同時以靜脈輸注液增加血容。

心律不整

Levophed 會增加細胞內鈣濃度，可能會導致心律不整，特別是在缺氧或高碳酸血症的情況下。應為心律不整的病人進行持續性心臟監測。

與 Sulfite 相關的過敏反應

Levophed 含 Sodium metabisulfite，此類 sulfite 可能會引起過敏性反應，包括過敏反應，對某些易感病人會誘發威脅生命或足較不嚴重的過敏性氣喘期。一般對此類 sulfite 產生過敏反應的機率尚未了解，但對 sulfite 過敏者，有氣喘者較非氣喘者高。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

根據懷孕婦女在生產時使用 norepinephrine 之少量病例報告與幾個小型試驗組成之有限的公開資料，並未發現重大先天缺陷、流產或不良母體或胎兒結果的發生風險有增加情形。於懷孕時發生之敗血性休克、心肌梗塞和中風等緊急醫療情況所引發的低血壓會對母親和胎兒造成風險，若不治療可能會致命(參閱臨床研究)。在動物生殖研究中，使用高劑量靜脈注射 norepinephrine 會導致母體胎盤血流減少，人類胎兒變化的臨床相關性仍屬未知，因平均維持劑量只有十分之一(參閱資料)。懷孕會導致胎兒器官形成期間每天接受約 2 倍最大建議劑量(以 mg/m² 推算) 四天後，有觀察到胎兒呼吸收縮增加的情形(參閱資料)。

此適應症族群面臨重大先天缺陷以及流產的估計會量風險仍屬未知。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良結果的發生風險。在英國一般族群中，臨床上確認的重大先天缺陷與流產估計發生風險分別為 2-4% 與 13-20%。

臨床考量

疾病併發的母體和/或胎兒風險

若不治療懷孕時發生之敗血性休克、心肌梗塞和中風等緊急醫療情況所引發的低血壓，可能會致命。延誤治療導致婦女因敗血性休克、心肌梗塞和中風等緊急醫療情況所引發的低血壓，可能會增加母體和胎兒的嚴重併發症與死亡風險。不應因 norepinephrine 對胎兒的效果可能存在疑慮，而不提供懷孕婦女發生療法。

資料

動物資料

在一項懷孕母羊接受高劑量靜脈輸注 norepinephrine (40 mcg/min，約為平均人類維持劑量 2-4 mcg/min 的 10 倍[以 mg/kg 推算]) 的研究中發現出顯著的母體胎盤血流減少，同時也觀察到胎兒血氣、尿量和肺部液體流量下降。

對妊娠天數第 16 或 17 天的懷孕大鼠給予 norepinephrine 會導致大胎兒產生白內障。在接受約 2 倍最大建議肌肉注射皮下劑量(以 mg/m² 推算，自妊娠天數第 7-10 天開始給予母體皮下劑量 0.5 mg/kg/day) 的倉鼠身上觀察到吸收、胎兒微觀肝臟異常和延遲身發生數量上升的情形(試驗組 29.1% 相較於對照組 3.4%)。

6.2 哺乳

風險概要

沒有資料顯示人體或動物母乳中是否有出現 norepinephrine，是否影響哺乳中嬰兒或是否影響母乳生產。基於 norepinephrine 的半衰期短且口服生物利用度不佳，不預料對嬰兒會有臨床相關之暴露。

6.4 小兒

兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

6.5 老年人

Levophed 之臨床試驗並未包含足夠之 65 歲及 65 歲以上的受試者來判定其反應是否異於年輕的受試者，其他臨床試驗報告亦未發現老年病人與年輕病人之反應有差異。一般而言，老年病人之劑量選擇需謹慎，通常應先用治療範圍的低劑量，因考慮其肝、腎、心臟功能降低，及共存疾病或其他藥物治療之情形較為頻繁。

老年病人應避免從腦部靜脈給予 Levophed (參閱 5.3 警語/注意事項)。

7. 交互作用

單胺氧化酶(MAO)抑制劑藥物

併用 Levophed 和單胺氧化酶(MAO)抑制劑或其他具有抑制 MAO 性質之藥物(例如 linezolid)可能產生嚴重而長時間的高血壓。

若無法避免對最近曾接受任何這類藥物，以及停用這類藥物後 MAO 活性尚未完全恢復的病人服用 Levophed，應監測其是否出現高血壓。

三環類抗憂鬱劑

併用 Levophed 和三環類抗憂鬱劑(包括 amitriptyline, nortriptyline, protriptyline, 。

clomipramine, desipramine, imipramine) 可能產生嚴重而長時間的高血壓。若無法避免對這類病人服用 Levophed，應監視其是否出現高血壓。

糖尿病藥物

Levophed 會降低胰島素敏感性並使血糖升高。監測血糖並考慮調整抗糖尿病藥物劑量。

合用麻醉劑

作用 Levophed 與含氯麻醉劑(例如 cyclopropane、desflurane、enflurane、isoflurane 和 sevoflurane) 可能會引發心臟性心悸或心跳過速。監測同時接受含氯麻醉劑病人的心律。

副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在其他段落中有更詳盡的描述：

- 組織缺血 (參閱 5.1 警誡注意事項)
- 低血壓 (參閱 5.1 警誡注意事項)
- 心律不整 (參閱 5.1 警誡注意事項)

最常見的不良反應是高血壓和心悸感。

可能發生下列不良反應：

泌尿系統疾患：尿痛、頭暈
呼吸系統疾患：呼吸困難、肺水腫

9. 過量

Levophed 過量可能會引起頭痛、嚴重性高血壓、反射性心悸感、嚴重血管阻力明顯增加及心輸出量減少。

萬一不慎超過劑量，則停用 Levophed 直到病人情況穩定為止。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Norepinephrine 是周邊血管收縮作用劑 (α -腎上腺素作用)、心臟收縮劑及冠狀動脈擴張劑 (β -腎上腺素作用)。

10.2 藥效藥理特性

Norepinephrine 的主要藥效學效果是心臟刺激和血管收縮。通常心輸出量不受影響，但可能會減少。三肢體周邊血管阻力也可能會上升。阻力和壓力提升會導致反射性迷走神經活動，讓心率變慢並提高心搏排血量。這樣的血管緊縮性或阻力上升會使流至主要器官器官以及骨骼肌的血流減少。冠狀動脈血流會因 α 刺激的間接效果而顯著性地大量增加。在靜脈輸注給藥後會快速產生升壓反應，並在 5 分鐘內達到穩定狀態。Norepinephrine 的藥理學作用主要是透過交感神經末梢的吸收與代謝來終止。停止輸注藥物後 1-2 分鐘內升壓作用就會停止。

10.3 臨床前安全性資料

致毒性、突變性、生育力受損

未進行針對致毒性、突變性及生育力的相關試驗。

11. 藥物動力學特性

吸收

在開始靜脈輸注後，5 分鐘內血藥濃度就會達到穩定狀態。

分布

Norepinephrine 的血漿蛋白結合率約為 25%。主要結合至血漿白蛋白，少部分結合至 (2 型白蛋白) 膽性蛋白。藥物分佈體積為 8.8 L。Norepinephrine 主要位於交感神經組織內，其可通過血管，但無法通過血腦屏障。

消除

Norepinephrine 的平均半衰期約為 2.4 分鐘。平均代謝清除率為 3.1 L/min。

代謝

Norepinephrine 是透過兒茶酚-O-甲基轉移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 和 MAO 相關的組合反應。在肝臟和其他組織中代謝。主要代謝物為 normetanephrine 和 3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid (vanillylmandelic acid, VMA)。兩者皆無活性。其他無活性代謝物包括 3-methoxy-4-hydroxyphenylethanol、3,4-dihydroxymandelic acid 和 3,4-dihydroxyphenylethanol。

排泄

Noradrenaline 代謝物主要是以硫酸鹽結合物的形式，少部分以葡萄糖醛酸 (glucuronide) 結合物的形式，經尿液排泄。只有少量的 norepinephrine 會以未變化的型態排泄。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

注射液：4 毫升玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝。

13.2 效期

請詳見外盒包裝。

13.3 儲存條件

儲存於 20-25°C。

避光。

15. 其他

病人諮詢資訊

組織反應風險

告訴病人，家屬或照護者應緊急回報藥物溢出徵象 (參閱 5.1 警誡注意事項)。

版本：USPI 202110-2

製造廠名：HOSPIRA INC

製造廠址：1776 NORTH CENTENNIAL DRIVE, MCPHERSON, KANSAS 67460, USA

藥商名稱：輝瑞大藥廠股份有限公司

藥商地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓